Aus der Universitäts-Augenklinik Basel
Direktor: Prof. Dr. A. Brückner

Die Dauer und Stärke der Wirkung von Priscol und Privin auf Gefäße der Hornhaut

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Max Wallertshauser
von Frauenfeld (Thurgau)

Druck von Huber & Co. Aktiengesellschaft, Frauenfeld
1948

Aus der Universitäts-Augenklinik Basel
Direktor: Prof. Dr. A. Brückner

Die Dauer und Stärke der Wirkung von Priscol und Privin auf Gefäße der Hornhaut

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Max Wallertshauser
von Frauenfeld (Thurgau)

Druck von Huber & Co. Aktiengesellschaft, Frauenfeld
1948

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. A. Brückner
Tag der Promotion: 9. März 1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A. Allgemeines über die Anatomie der Capillaren

In den Capillaren vollzieht sich der Stoffaustausch zwischen dem Blut und dem umgebenden Gewebe. Die Leichtigkeit des Sauerstofftransportes steht in Beziehung zur Zahl und Verteilung der Capillarwände. Der Organismus hat die Fähigkeit, den Stoffaustausch den wechselnden Bedürfnissen des Gewebes anzupassen. Früher wurde angenommen, daß sich die Capillaren nur druckpassiv verhalten, das heißt sich infolge der Drucksteigerung bei einer Dilatation der Arteriole ebenfalls erweitern (Lister). Stricker hat zum erstenmal eine aktive unabhängige Contractilität der Capillaren angenommen. Graham Brown stellte Kaliberschwankungen der einzelnen Capillaren fest. Steinach und Kahn konnten als erste Capillarkontraktionen durch elektrische Reizung auslösen; sie reizten entweder lokal oder den dorsalen Sympathikus.

Dabei fällt es schwer, die Capillarwandung direkt zu beobachten, indem man meistens nur den Blutkörperchenstrom sieht. Wenn sich die Strömungsgeschwindigkeit ändert, was unabhängig vom Kontraktionszustand der Capillare geschehen kann, so kann auch die Form der Strömung wechseln und so eine Änderung des Capillardurchmessers vortäuschen. Kontraktion einer kleinen Arteriole kann eine Kontraktion der Capillare vortäuschen, indem letztere nicht mehr gefüllt werden kann.

Ein unvollständiges Zusammenziehen der Arteriolen verhindert das Passieren der Blutkörperchen, es findet sich nur Plasma in den Capillaren, das heißt es kommt zum Leerwaschen der Capillaren.

Früher wurde fälschlicherweise geglaubt, daß für die Schwankungen des Capillardurchmessers osmotische und Imbitionsvorgänge verantwortlich zu machen seien. Diese Theorie ist heute widerlegt, denn es ist gelungen, das anatomische Substrat dieser Veränderungen zu finden. Schon Rouget stellte fest, daß die Capillare sich nicht bloß aus Endothelzellen zusammensetzt, sondern daß es noch andere Zellen gibt, die sich kontrahieren können und die den glatten Muskelfasern verwandt sind. Mayer fand Übergänge zwischen diesen Zellen und den Muskelzellen

der Arteriolen. Diese Untersuchungen wurden durch Vimtrup vervollständigt. Er nannte diese kontraktilen Elemente Rougetzellen. Diese finden sich über die Capillare verstreut und weisen feine protoplasmatische Ausläufer auf, die meistens quer zur Capillare stehen. In vivo beobachtete Vimtrup folgendes: eine Kontraktion der Capillare erfolgt immer an der Stelle, wo sich eine Rougetzelle befindet. Dabei stellen sich, je nach dem Kontraktionszustand der Capillaren, morphologische Unterschiede ein. Kontraktion bewirkt eine Zunahme der Lichtbrechung, ein Einsinken des Kernes und an der gegenüberliegenden Wand feine Einkerbungen, die den Verästelungen der Rougetzellen entsprechen. Bei einer Kontraktion weist auch das Capillarendothel morphologische Veränderungen auf: die Zellen werden kleiner, die Ränder gezackt, die Kerne werden eiförmig und springen ins Lumen vor. — Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Capillare aus dem Endothelrohr und einer äußeren Muskelhülle besteht. Diese ist im Gegensatz zu den größeren Gefäßen als weitmaschiges Netz angeordnet, das den größten Teil der Endothelfläche unbedeckt läßt und dadurch geeignet ist, die Stoffe mit einem Minimum von Widerstand durchzulassen. Sie besitzt einen bestimmten Tonus, der den Durchmesser der Capillare bestimmt und nervösen, hormonalen und anderen Einflüssen unterliegt. Diese anatomischen Befunde wurden ursprünglich bei den Tieren festgestellt, sie konnten aber später auch in den meisten Geweben des menschlichen Körpers nachgewiesen werden.

Die Capillare grenzt sich anatomisch scharf ab gegen die Arteriole; diese Unterschiede sind bei den Venulen lange nicht so ausgesprochen. Viele kleine Venen müssen als Riesencapillaren aufgefaßt werden.

Über die *Innervation* der Capillaren ist folgendes bekannt: Die Capillaren sind begleitet von zwei marklosen Nerven, die durch zahllose Anastomosen miteinander in Verbindung stehen.

Nach Glaser handelt es sich dabei um sympathische Nervenfasern. Es besteht Grund zur Annahme, daß jede einzelne Rougetzelle von einer einzelnen Nervenfaser versorgt wird. Eine experimentelle Reizung des Halssympathicus führt zu einer Kontraktion der Capillaren, wie auch der übrigen Gefäße. Der Tonus der Capillaren wird ebenfalls durch sympathische Nerven besorgt. Durchtrennen des Sympathikus führt zu einer Dilatation. Eine Wiederherstellung des Tonus beansprucht, im Gegensatz zum Verhalten der Arterien, sehr lange Zeit. Im Experiment konnte eine Dilatation der Capillaren erhalten werden durch die Reizung der hinteren Wurzeln. Daß die Reizung der sensiblen Nerven zu einer

Capillardilatation führt, beweist auch ihre Erweiterung beim Herpes zoster. Lombard und später Weiß beobachteten zum erstenmal die Capillaren der Haut des Menschen unter dem Mikroskop. Sie fanden die Arteriolen sehr eng, doch konnten sie nur den Achsenstrom und nicht die Wandung der Gefäße sehen. Die Capillaren des Nagelwalls sind meistens alle offen. Bei einer Verlangsamung des Blutkörperchenstromes konnten sie eine körnige Strömung finden, die schon früher durch Otfr. Müller festgestellt wurde. Diese beruht wahrscheinlich auf einer unregelmäßigen Verteilung des Plasmas und der korpuskulären Elemente. Eigentliche peristaltische Wellen sind unwahrscheinlich.

B. Allgemeines über die Physiologie der Capillaren

Wie schon gesagt, ist die Hauptaufgabe der Capillaren der Stoffaustausch. Es bestehen nun quantitative Beziehungen zwischen der Stoffwechseltätigkeit eines Organs und der Zahl der Capillaren. Je mehr Capillaren im Quadratmillimeter vorhanden sind, um so näher liegen die einzelnen Capillaren beieinander, und eine um so bessere Sauerstoffversorgung des dazwischenliegenden Gewebes ist gewährleistet. Zwischen den einzelnen Organen bestehen große Unterschiede in der Zahl der offenen Capillaren. Wird ein Muskel gereizt, so öffnen sich neue Capillaren, die schon bestehenden erweitern sich, die Strömungsgeschwindigkeit wird erhöht. Die Distanz zwischen offenen Capillaren beträgt im ruhenden Muskel 0,2—0,8 mm, im arbeitenden 0,07—0,08 Millimeter.

Im Jahre 1914 ist es Ebbecke gelungen, die Unabhängigkeit der Capillarreaktionen von der Arterienreaktion nachzuweisen. Schon ein ganz einfaches Beispiel beweist das: Die Temperatur der Haut ist abhängig von der Geschwindigkeit, mit der das Blut durch die Hautgefäße fließt, das heißt vom Durchmesser der Arterien. Die Röte der Haut hingegen ist bedingt durch die Blutmenge, die sich in den Capillaren und Venulen befindet. Bei der blassen, warmen Hand sind folglich nur die Arterien erweitert, bei der kalten bläulichen Hand die Capillaren erweitert, die Arterien kontrahiert.

Die Capillaren reagieren nun auf verschiedene Reize: mechanische, thermische, aktinische, osmotische und chemische. Eine Einteilung dieser Faktoren in konstriktorische und dilatorische ist aber nun nicht möglich, denn es gibt Stoffe, die je nach ihrer Konzentration eine verschiedene Wirkung auf die Capillaren ausüben. Es ist also wesentlich,

den Mechanismus und die Bedeutung dieser Reaktionen kennen zu lernen. Wir können eine direkte und eine indirekte Wirkung unterscheiden. Die direkte Wirkung kann erfolgen auf die kontraktile Substanz, auf die Myoneuralverbindungen, oder auf die Umgebung der kontraktilen Elemente. Die indirekte Wirkung erfolgt außerhalb des unmittelbar gereizten Bezirkes und erst nach einer gewissen Latenzzeit. Meistens handelt es sich um eine nervöse Fortleitung, entweder als primärer Axonreflex, oder als echter Reflex. Dabei erfolgt keine fortlaufende Kontraktion der Capillare, das heißt es bestehen keine Verbindungen zwischen den einzelnen Rougetzellen.

Der Stoffaustausch durch die Capillarwand. Bei einem Blutverlust wird die Flüssigkeit wieder ersetzt, indem Wasser und Salze vom interstitiellen Gewebe in die Capillaren einströmen. Zu den Stoffen, die passieren können, zählen wir in erster Linie: Gase, Wasser, Salze.

Die Richtung und die Geschwindigkeit des Austausches von Wasser und Salzen ist bedingt durch das Verhältnis des osmotischen Druckes zum hydrostatischen Druck in den Capillaren (Capillardruck). Der wichtigste Druckabfall erfolgt normalerweise in den Arteriolen, denn diese sind im Vergleich zu den von ihnen versorgten Capillaren außerordentlich eng. Es kann nicht angenommen werden, daß durch die Capillarwand eine selektive Durchgängigkeit erfolgt. Die Tatsache, daß trotzdem manche Stoffe unter gewissen Bedingungen in stärkerer Konzentration passieren können als andere, kann in den meisten Fällen anders erklärt werden als durch eine selektive Permeabilität. So erklärt zum Beispiel Krogh, die Anreicherung des Kalziums in den Drüsenzellen der Mamma dadurch, daß die Drüsenzellen das freiwerdende Kalzium so rasch resorbieren, daß seine Konzentration dauernd niedriger gehalten werden kann, als im Blut. — Es bestehen aber Unterschiede in der Capillardurchlässigkeit. So sind die Capillaren in bestimmten Organen für Eiweiße durchgängig. Im allgemeinen wird die Permeabilität der Capillaren gesteigert durch die Dilatation. Ein Tropfen Urethan, auf eine Schleimhaut gebracht, bewirkt eine Eindickung des Blutes, ein Zusammenklumpen der roten Blutkörperchen und eine Stase, die nur durch diese gesteigerte Durchlässigkeit erklärt werden kann. Dabei ist das Wesen dieser Durchlässigkeitsänderung noch keineswegs geklärt. Auf alle Fälle darf als sicher gelten, daß es keine Spaltbildung zwischen den einzelnen Endothelzellen gibt. — Ohne Änderung des Capillardurchmessers kann eine Permeabilitätsänderung experimentell erzeugt

werden durch Kalzium, im Sinne einer Verminderung und durch Diamine, im Sinne einer Erhöhung.

Die Beeinflussung erfolgt nun aber nicht bloß durch die nervöse Regulation, sondern es muß auch eine chemisch-hormonale angenommen werden. Früher wurde allgemein geglaubt, daß eine Erhöhung der sauren Stoffwechselprodukte in einem tätigen Organ, entweder durch die direkte Reizung der kontraktilen Elemente, oder durch Erregung der sensiblen Nervenendigungen, eine Dilatation von Capillaren und Arteriolen bewirke. Diese Theorie ist aber sicher nicht in allen Teilen richtig, denn Krogh hat gezeigt, daß das pH bei einer solchen Anhäufung, infolge der Pufferung, nie diese hohen Säurewerte annimmt, wie sie in den Experimenten angewendet wurden. Sicher ist, daß bei gesteigerter Tätigkeit eines Organs Stoffwechselprodukte gebildet werden, die einen Einfluß auf die Dilatation der Gefäße haben, aber es ist unwahrscheinlich, daß diese Wirkung an die saure Komponente gebunden ist. — Auch die Entdeckung eines den Capillartonus erhaltenden Hormons ist der Schule von Krogh zu verdanken. Dieser Faktor x ist unspezifisch und es besteht Grund zur Annahme, daß er identisch ist mit dem Gefäßhormon des Hypophysen-Hinterlappens (Pituitrin).

C. Die Pharmakologie der Capillaren

Ich möchte im folgenden kurz die wichtigsten Kenntnisse über die Wirkung einiger Pharmaka auf die Capillaren zusammenfassen:

1. *Das Azetylcholin* bewirkt eine Dilatation der Arteriolen.

2. *Das Histamin* führt zu einer Capillardilatation und, infolge der erhöhten Permeabilität, zu einem Oedem. Dieser Mechanismus spielt sicher eine Rolle bei den allergischen und entzündlichen Reaktionen.

3. *Das Adrenalin.* Es ist ein Sympathicolyticum und bewirkt eine Dilatation der Capillaren und Konstriktion der kleinen Arterien. Auf diese sympathische Reizung durch das Adrenalin reagieren alle Gefäße, jedoch direkt lassen sich nur die größeren Arterien beeinflussen. Dabei ist die Grenze zwischen den refraktären und den reagierenden Abschnitten des Gefäßsystems eine ganz scharfe. Franc, Hartmann und andere haben die Wirkung des Adrenalins auf die Capillaren der Skelettmuskulatur geprüft und dabei folgendes festgestellt:

Adrenalin in kleinen Dosen (0,2 ccm $^1/_{100\,000}$) bewirkte eine Dilatation der Capillaren, es erschienen neue Capillaren. Größere Dosen (1 ccm

$^1/_{100\,000}$) bewirkten eine Dilatation der Capillaren, eine Konstriktion der Arteriolen, Arterien und Venen. Die Capillaren schienen in einigen Fällen kontrahiert, waren es aber nicht, denn sie waren nur mangelhaft mit Blut gefüllt. In Capillaren und Venulen war auch mit starken Dosen keine Konstriktion zu erzielen. Beim entnervten Muskel war die Beeinflussung der Capillaren durch Adrenalin nur gering. Das Adrenalin ist also ein Dilatator des durchlässigen Teiles des Zirkulationsapparates des Muskels, es kann, je nach der Dosis, ein Dilatator, oder ein Konstriktor des übrigen Teiles des Zirkulationsapparates sein. Eine Vermehrung des Capillarblutvolumens fördert selbstverständlich den Austausch zwischen Blut und Gewebe.

4. *Die Narkotika.* Urethan bewirkt, lokal auf die Schleimhaut gebracht, eine Erweiterung der Capillaren, es ist ohne Wirkung auf die Arterien und Arteriolen.

5. *Die Wirkung von Capillargiften.* Wir müssen hier nach Heubner unterscheiden zwischen den entzündlichen Giften und den eigentlichen Capillargiften, die eine selektive Wirkung auf die Capillaren haben. Auch bei den letzteren können aber sekundär entzündliche Erscheinungen auftreten, so daß dann die Unterscheidung nicht mehr einwandfrei erfolgen kann.

a. *Experimentelle Versuche mit entzündlichen Giften.* Jod auf die Konjunktiva gebracht, verursachte eine Dilatation der Capillaren und eine sekundäre Entzündung. Im Entzündungsstadium bewirkte Adrenalin eine Erweiterung sämtlicher Gefäße und eine allgemeine Stase. Ricker erklärte sich das so, daß dilatatorische und konstriktorische Fasern für dasselbe Gefäß vorhanden sind und daß, je nach der Stärke des Reizes, zuerst die Dilatatoren, dann die Konstriktoren gereizt werden und bei sehr starken Reizen eine Lähmung der Konstriktoren erfolgt.

Ricker und Regendaz unternahmen Versuche mit Abrin und Bimsstein auf die Konjunktiva. Bimsstein bewirkte eine Hyperämie der Oberfläche und nach kurzer Zeit Stase. Die tiefen Gefäße waren nicht betroffen. Nach 4—5 Tagen war die Hyperämie abgeklungen, nur mikroskopisch waren die oberflächlichen Gefäße noch etwas erweitert. 0,01 mg Abrin verursachte eine leichte Hyperämie, geringe Dilatation der Gefäße, verstärkte Strömung. Nach 8 Stunden waren alle Gefäße erweitert bis zur Stase. Nach 24 Stunden: Eiter, Stase und capillare Blutung. Erst nach 15 Tagen war die Konjunktiva wieder normal. Am 15. wurde zum zweitenmal Abrin eingeträufelt, es resultierte eine

schwere Entzündung mit Erweiterung der tiefen Gefäße. Die Gewebszellen selbst waren vom Gift angegriffen worden, denn die Cornea blieb trüb und es sprossen neue Capillaren ein.

b. *Die eigentlichen Capillargifte.* Es sind dazu zu zählen: Histamin, Emetin, Sepsin, Gold-, Eisen- und Arsensalze.

D. Die Pharmakologie von Privin und Priscol

a. *Das Privin, seine Chemie, Pharmakologie und Verwendungsmöglichkeit in der Augenheilkunde.*

Privin ist das Nitrat des 2 (naphyl-methyl) Imidazolins. Es bildet weiße, in Wasser lösliche Kristalle und hat einen Schmelzpunkt bei 252—253 Grad. Es ist licht- und hitzebeständig und wird therapeutisch in einer einpromilligen Lösung verwendet.

Privin ist ein Sympathicomimeticum, es kann aber in großen Dosen beim Hund auch sympathicolytisch wirken. Bei lokaler Applikation verursacht es eine Abschwellung der Schleimhäute. Die Konjunktiva wird anämisch und eine künstlich erzeugte Rötung und Reizung der Konjunktiva kann durch Privin rückgängig gemacht werden. Diese ischämisierende Wirkung tritt nach wenigen Minuten ein und dauert 4—5 Stunden. Sie wird von keiner reaktiven Hyperämie abgelöst. In der Augenheilkunde findet Privin nach Simonelli Verwendung bei Gerstenkorn, Keratitis, Episkleritis, Iritis und Hornhautfremdkörper.

Bürki und Babel erzielten gute Erfolge mit Privin bei Pseudoconjunctivitiden, bei denen die subjektiven Beschwerden dominierten, ferner bei Reizzuständen nach Verbrennungen, Verätzungen, Verletzungen, zur Blutstillung respektive zur Herabsetzung der Blutungsgefahr bei Operationen im Auge.

Bei Keratitis mit Blepharospasmus gelang es Fanta, den Krankheitsverlauf abzukürzen. Bei drohender Vaskularisation der Cornea konnte er durch Privin die Gefäßneubildung hemmen und dadurch die Prognose für das Sehvermögen verbessern. In zwei Fällen heilten Hornhautgeschwüre ohne die geringste Vaskularisation aus.

Bürki hingegen hat das Privin bei Hornhauterkrankungen nicht verabreicht, da er infolge der behinderten Blutzufuhr eine ungünstige Beeinflussung des Heilungsprozesses befürchtet.

Die Nebenwirkungen des Privins sind gering: Erweiterung der Lidspalte, geringe Pupillenerweiterung. Bei längerem Gebrauch treten

weder eine Abnahme der Wirkung noch allergische Erscheinungen auf. Der Effekt auf die Akkommodation ist gering, der intraokulare Druck wird gesenkt oder überhaupt nicht beeinflußt.

b. *Das Priscol, seine Chemie, Pharmakologie und Verwendungsmöglichkeit in der Augenheilkunde.*

Priscol ist das salzsaure Salz des 2-benzyl-4,5 Imidazolins. Es bildet farblose Kristalle, mit dem Schmelzpunkt von 171 Grad, die sich im Wasser leicht lösen.

Pharmakologisch ist Priscol ein Symphaticolyticum, es besitzt einen erweiternden Effekt auf die Arteriolen und peripheren Arterien der Körperoberfläche der Extremitäten und führt zu einer gesteigerten Durchblutung. Die Gefäßerweiterung ist beim Menschen nachzuweisen durch den Anstieg der Hauttemperatur und durch die erhöhte Sauerstoffsättigung des Blutes in der Peripherie. Nach Meier ist das Ausmaß der Gefäßerweiterung weitgehend vom Funktionszustand des sympathischen Nervensystems abhängig. Die nach Adrenalin auftretende Konstriktion läßt sich durch Priscol rückgängig machen. Im Gegensatz zum Histamin liegt sein Angriffspunkt hauptsächlich bei den Arteriolen und Arterien, es resultiert eine Hyperämie und eine Beschleunigung des Blutstromes. Die Gefäße werden hellrot, mitunter erfolgt eine Blutdrucksenkung. Bei lokaler Anwendung kann die gefäßerweiternde Wirkung des Priscols capillarmikroskopisch an den Schleimhäuten nachgewiesen werden. Bei intravenöser und retrobulbärer Injektion kann am Auge auch eine Erweiterung der Retinagefäße festgestellt werden. Priscol ist wenig toxisch und hat eine große therapeutische Breite.

In der Augenheilkunde wurde Priscol verwendet zur Verbesserung der Zirkulation am innern Auge, so vor allem bei Embolie der Zentralarterie, degenerativen Veränderungen am Nervus opticus und Alterszysten der Retina. Glees untersuchte die Wirkung des Priscols auf das Tierauge und fand dabei, daß Priscol subkutan appliziert wirksamer sei als lokal. Es hat eine erweiternde Wirkung auf die Blutgefäße, besonders der Konjunktiva und der Iris, die Pupille wird erweitert.

Guillaumat, Hoang und andere fanden, daß Priscol spezifisch die Capillaren und Arteriolen beeinflußt und von geringerer Wirkung auf die größeren Gefäße sei.

Röseler stellte bei Messungen des Durchmessers der Netzhautgefäße fest, daß das Maximum der Gefäßerweiterung zirka ¼ Stunde nach dem Einträufeln von Priscol erreicht war. Die Wirkung hielt 3—4 Stunden

an, es trat keine Gewöhnung auf. Rosen konnte mit einem Tropfen Priscol eine drei Stunden dauernde Hyperämie der Konjunktiva erzeugen.

Bangerter injizierte in einigen Fällen Priscol retrobulbar. Hoang-Xuan-Man erzielten in einigen Fällen von chron. Glaukom durch retrobulbäre Injektion eine Verbesserung der Sehschärfe. Es wurde festgestellt, daß der Binnendruck des Auges nach 4—5 Tagen deutlich absank.

Bailliart beobachtete an der Spaltlampe, daß Priscol eine Erweiterung der peripheren Arteriolen der Retina bewirkt. Er fand eine Zunahme der Fortbewegungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen in den Retinacapillaren. In den zentralen Retinagefäßen konnte er weder eine Erweiterung, noch eine Blutdrucksenkung finden. Im Gegensatz zu ihm wies Röseler eine Erweiterung des Arterienquerschnittes bis zu 80 Prozent nach, und Fanta fand eine Senkung des Blutdruckes in der Art. centralis retinae.

Thiel verwendet Priscol zur diagnostischen Abklärung, ob eine Embolie der Zentralarterie durch vasomotorische Störungen verursacht sei oder nicht.

Bangerter glaubt, daß die retrobuläre Injektion nur bei einer seichten Vorderkammer kontraindiziert sei, wegen der damit verbundenen Glaukomgefahr.

E. Die Vaskularisation der Hornhaut

1. *Die Ursache der Gefäßbildung.* Bei einer Schädigung der Hornhaut, sei sie traumatisch oder entzündlich bedingt, resultiert eine Ernährungsstörung und diese stellt den Reiz dar, für das Einsprossen von Gefäßen aus der Umgebung der Cornea (Köppe). Den Beweis, daß abnorme Stoffwechselprodukte den Wachstumsreiz ausüben, sieht Brückner darin, daß immer die dem pathologischen Prozeß am nächsten liegenden Gefäße des Limbus zuerst einsprossen. Die Geschwindigkeit des Vordringens ist, nach Meesmann, abhängig von der Stärke der Entzündung. Kreiker hat das genau beweisen können, denn bei einer chronischen Entzündung stellte er nur alle 2—3 Wochen eine Vermehrung der Gefäßlänge fest, bei akuten Prozessen jedoch konnte die Cornea innerhalb 24 Stunden vaskularisiert sein. Tritt bei gleichen Prozessen ein verschieden starkes Wuchern von Gefäßen ein, so kann das durch die verschieden große Virulenz der Keime und die individuelle Disposition bedingt sein (Brückner).

2. *Die Aufgabe der Vaskularisation der Hornhaut* besteht darin, daß das Material zum Ausfüllen des Substanzverlustes herangebracht wird. Fuchs glaubte, daß die tiefen Gefäße zum klinischen Bild der Entzündung gehörten und daß ihnen nicht die gleiche Funktion zukäme wie den oberflächlichen. Heute wird dies aber von den meisten Autoren bestritten, die sowohl den tiefen als auch den oberflächlichen Gefäßen eine ernährende und reparatorische Funktion zuschreiben. Auch Schutzstoffe (Antikörper), die auf dem Lymphweg ungenügend zum pathologischen Prozeß herangebracht werden können, werden auf dem Blutwege transportiert. Das Einwuchern von Gefäßen bei einer Iritis mit klarer Cornea wird vermutlich (Brückner) bewirkt durch die hinteren Präzipitate, es komme ihm eine prophylaktische Bedeutung zu.

3. *Die Rückbildung der Hornhautgefäße.* Nach dem Ausfüllen des Defektes bilden sich die Gefäße zurück. Dabei verschwinden die tiefen Gefäße nie wieder ganz und auch bei den oberflächlichen findet man immer noch einzelne Gefäße nach der Ausheilung (Brückner). Köppe erklärt sich das durch die sogenannte bindegewebige Einscheidung: Von den Gefäßwänden findet eine direkte Bindegewebsbildung statt. Die Gefäße erscheinen als verödete, beziehungsweise leere Schläuche, die nur in seltenen Fällen noch ein paar Blutzellen enthalten. Dazu sind vor allem die an Kaliber stärkeren, oberflächlichen Gefäße disponiert, weniger die capillaren und präcapillaren Schleifenbildungen. Die verödeten, tiefen Gefäße sind streckenweise noch bluthaltig, das Blut zerfällt körnig, weil es vom übrigen Kreislauf abgeschlossen ist. Das freiwerdende Pigment kann die Gefäßwände imprägnieren. Es ist so, nach Köppe, möglich, daß der ganze Inhalt resorbiert werden kann und daß nur noch weiße bindegewebige Stränge übrig bleiben, deren Lumen vollständig verschwunden ist. Ein völliges Verschwinden, wie von Augstein beschrieben, konnte Köppe nie beobachten. Verschiedene andere Autoren haben aber Befunde geliefert, die dieser Theorie nicht entsprechen, so Vogt, der bei einem Patienten, der vor zwanzig Jahren eine Keratitis parenchymatosa luica durchgemacht hatte, noch Gefäßreste feststellen konnte. Durch die Doppelkonturen ließen sie sich von den Nerven abgrenzen, denen sie übrigens oft folgten (Graves, Vogt); zum Teil waren sie leer, zum Teil führten sie aber noch Blut. Auch Brückner glaubt nicht, daß eine eigentliche Obliteration eintritt, denn es gelang ihm, durch eine Jequiritolkur viele „neue" Gefäße nachzuweisen, indem sie sich wieder mit Blut füllten.

4. *Die Entstehung der Hornhautgefäße.* Mit diesem Problem befaßten sich Augstein, Brückner, Meesmann und vor allem Kreiker. Zusammenfassend läßt sich darüber folgendes sagen: Durch Anastomosenbildung entwickelt sich ein Netz von Kapillaren am Rande der Cornea. Unter normalen Verhältnissen ist ein Teil der innersten Schlingen blutleer, bei Reizung öffnen sich aber die kollabierten Schlingen und füllen sich trotzdem mit Blut. Vereinzelte Schlingen springen nun auf diesem Netz gegen die Hornhaut vor und allmählich schieben sich so diese neugebildeten Capillaren über die Hornhaut (Pannus). Selbstverständlich ist das kein eigentliches Hinüberschieben, sondern ein Aneinanderreihen von sich vermehrenden Endothelzellen. Der am Limbus bleibende Teil verliert seinen Randschlingennetzcharakter. Die Grundform, aus der die neuen Gefäße entstehen, ist also die *Capillarschlinge;* sie besteht aus einem abführenden venösen Schenkel und schreitet durch Längenwachstum weiter vor. Das weitere Verhalten dieser Schlingen ist abhängig von der anatomischen Struktur derjenigen Corneaschichten, die sie durchlaufen. Aus diesem Grunde können wir die oberflächlichen von den tiefen Gefäßen unterscheiden. In den oberflächlichen Schichten der Hornhaut ist das Gewebe locker, es findet sich eine parallele Schichtung, der Schlingenkopf ist infolgedessen breit entwickelt, der zu- und der abführende Schenkel sind räumlich von einander getrennt. Bei der tiefen Vaskularisation ist das Gewebe kompakt, es besteht aus vielfach verflochtenen und in andere Ebenen abbiegenden Faserbündeln. Die Gefäßschlinge ist eng, denn sie bohrt sich in die Spalten zwischen den einzelnen Lamellen ein, der zu- und der abführende Schenkel liegen nahe beieinander und verlaufen parallel. Nach Kreiker kann die Breite der Schlinge als Indikator der Auflockerung des Gewebes dienen. Sind die Spaltsysteme parallel angeordnet, so verlaufen auch die Gefäße parallel. Daß das anatomische Verhalten der Gefäße abhängig ist von der Wechselwirkung des Gefäßdruckes und des Gefäßwiderstandes, beweist die zum erstenmal von Brückner beobachtete Tatsache, daß ein oberflächlich geschlängelt verlaufendes Gefäß, das in tiefere Schichten eindringt, dort gerade verläuft. — Von Augstein ist nun noch eine zweite Art der Gefäßbildung beschrieben worden, die in der Hornhaut stattfindet, welche er bei der oberflächlichen Vaskularisation beim Frühjahrskararrh fand. Es entstehen da geschlossene *Endothelsprossen*, die sich entgegenwachsen und sich berühren. An der Vereinigungsstelle verschwindet dann die Endothelwand, die Sprossen werden hohl und es stellt sich eine Zirkulation ein. Diese Entwicklungsform wurde auch von Köppe und Kreiker beobachtet.

5. *Die Anatomie der Hornhautgefäße.* Bei der pathologischen Vaskularisation bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Arterien, Venen und Capillaren, weil jedes Gefäß, je nach den momentanen hydrostatischen Verhältnissen, einmal zu-, einmal abführend sein kann. Es kann, nach Kreiker, jedes noch so starke arterielle oder venöse Gefäß, sofern es nur eine pathologische Neubildung ist, als Capillare aufgefaßt werden. Die Blutversorgung durch diese neugebildeten Capillaren ist keine ökonomische, denn Köppe beobachtete, wie in einigen Fällen arterielles Blut durch Anastomosen direkt in das venöse System abgeleitet wurde, ohne in die peripheren Verzweigungen zu gelangen.

Nach ihren anatomischen Unterschieden müssen wir auch hier die oberflächlichen von den tiefen Gefäßen unterscheiden. Die *oberflächlichen* Gefäße entstehen aus dem Randschlingennetz des Limbus, das von den konjunktivalen Gefäßen gebildet wird. Sie sind baumförmig verzweigt, die zu- und abführenden Schenkel verlaufen getrennt voneinander. Sie sind klar und scharf begrenzt, von roter Farbe. — Die *tiefen* Gefäße hören scheinbar plötzlich am Limbus auf, sie sind unscharf begrenzt und als diffus graurot zu erkennen, sie verlaufen besenreiserförmig. Der arterielle und der venöse Schenkel begleiten sich parallel, der venöse ist dicker, der arterielle häufig gar nicht sichtbar.

Brückner konnte bei tiefen Gefäßen fingerförmige Aufsplitterungen entdecken. Dieser Befund, von Köppe nicht nachgewiesen, wurde von Kreiker bestätigt. Brückner fand bei einem tiefen Gefäß eine baumkronenartige Aufsplitterung. Es muß angenommen werden, daß in einem solchen Fall das Hornhautstroma durch den pathologischen Prozeß aufgelockert wurde.

Im allgemeinen sind die Gefäße von einem gleichmäßigen Kaliber, doch können einzelne umschriebene Erweiterungen aufweisen, die von umschriebenen Einziehungen abgelöst werden. Tritt ein Gefäß in tieferliegende Schichten ein, so findet sich an der Stelle, wo das Gefäß die Lamellen passieren muß, eine Einschnürung. Zu einer Erweiterung kann ein umschriebener, verminderter Gewebsdruck, oder ein erhöhter Gefäßdruck, wie er zum Beispiel durch Wirbelbildung an der Stelle eines neu einmündenden Gefäßes entsteht, führen. — Über die *Anastomosenbildung* zwischen den einzelnen Gefäßen ist folgendes bekannt. Nach Kreiker unterscheiden wir zwei Arten: Echte capillare Anastomosen zwischen den zwei Schenkeln der gleichen Schlinge und Anastomosen zwischen benachbarten Schlingen. Die Schlingen berühren sich, sei es zufällig, oder durch aktives Suchen, die Zwischenwände verschwinden

und das Blut beginnt durch die Anastomose zu zirkulieren. Solche Anastomosen können sich zwischen arteriellen, zwischen venösen, oder zwischen arteriellen und venösen Gefäßen einstellen. Entwickeln sich zwischen zwei Schlingen mehrere Anastomosen, so entwickelt sich das, was wir als Gefäßnetz bezeichnen. Wenn sich Schlingenköpfe aus verschiedenen Richtungen in der Hornhautmitte treffen, so bildet sich das entstehende Gefäß nicht mehr zurück. Zwischen den oberflächlichen Gefäßen, die ja im gleichen Niveau liegen, bilden sich leicht Anastomosen aus. Bei den tiefen Gefäßen werden solche Verbindungen erschwert, durch die zwischen den einzelnen Gefäßen liegenden Hornhautfasern. Doch Brückner und Köppe ist es mehrfach gelungen, auch hier solche festzustellen, und zwar hauptsächlich zwischen venösen Schenkeln. Der erstere fand auch Anastomosen zwischen oberflächlichen und tiefen Gefäßen. — Im Frühstadium der Vaskularisation konnte Köppe nie Anastomosen finden, sie traten erst im mittleren und Endstadium des pathologischen Geschehens auf.

6. *Die Blutzirkulation in den Hornhautgefäßen.* Im durchfallenden Licht sieht man häufig eine geschlossene oder eine unterbrochene Blutsäule. Erscheint die Zirkulation unterbrochen, so wird das als körnige Strömung bezeichnet. Diese Beobachtung wurde zum erstenmal von Augstein gemacht und von Brückner bestätigt. Diese Autoren stellten folgendes fest: Auf dem Höhepunkt der Entzündung ist die Blutbewegung nicht sichtbar, doch beim Rückgang der Reizerscheinungen stellt sich eine Segmentierung der Blutsäule ein. Sie schlossen daraus, daß eine Verlangsamung der Blutbewegung dem Abklingen des Entzündungsprozesses parallel gehe. Diese Sichtbarkeit der Strömung ist abhängig von einer Verlangsamung des Blutstromes (Streiff). Im Gegensatz dazu fanden Schleich und Köppe, daß auch in den Gefäßen der Konjunktiva eine sichtbare Blutströmung auftreten kann und daß die strömende Blutsäule in den Hornhautgefäßen, sowohl bei Gefäßbildung als auch bei Gefäßrückbildung, zu sehen sei. Aus diesen Befunden zogen sie folgenden Schluß: Je nach Sitz und Stärke der Gefäße fließt und rieselt das Blut kontinuierlich oder diskontinuierlich, synchron mit dem Puls. Über diesen Fragenkomplex wurden folgende experimentelle Untersuchungen angestellt: Brückner beobachtete, wie nach einer Jequiritolkur des Auges, das Rieseln, das vorher bestanden hatte, verschwand und die Blutbewegung nicht mehr sichtbar wurde. Das Sichtbarmachen der körnigen Strömung ging also parallel mit der Stärke des

Reizzustandes des Auges. Augstein verwendete Atrabilin, das eine capillarkonstriktorische Wirkung hat, und fand eine Erschwerung der Zirkulation und ein Sichtbarwerden der Blutströmung.

Die sichtbare Blutbewegung ist meistens zentrifugal gerichtet, was heißt, daß sie sich in den abführenden Gefäßen abspielt, seltener ist sie zentripetal oder im Randschlingennetz zu sehen. Diese oszillatorischen Bewegungen sind abhängig vom Pulsschlag (Fortsetzung der Pulswelle), daneben kommen aber auch arythmische Bewegungen vor (Brückner).

F. Experimentelle Untersuchung der Reaktion der neugebildeten Hornhautgefäße auf Privin und Priscol

Es wurden insgesamt 16 Patienten untersucht. Die Beobachtung der Gefäße und ihrer Veränderungen erfolgte mit der Spaltlampe, teils im direkten, teils im indirekten Licht. Von diesen Patienten hatten 8 oberflächliche, 3 tiefe und 5 oberflächliche und tiefe Gefäße. Als ursächliche Krankheiten, die zu einer solchen pathologischen Vaskularisation geführt hatten, kamen folgende in Frage: Macula corneae (4), Keratitis disciformis (3), Keratitis parenchymatosa tbc (2), Ulcus corneae (1), Keratoiritis (1), Keratoconjunctivitis scrophulosa (3), Pterygium (1), Augenentzündung unbekannter Genese (1). Das Alter der Patienten schwankte zwischen 9 und 73 Jahren. In vier Fällen handelte es sich um frische, in den übrigen 12 Fällen um alte, abgeheilte Prozesse.

Es wurde nun die Beeinflußbarkeit dieser Gefäße durch Privin und Priscol beobachtet und die festgestellten Veränderungen wurden zeitlich genau registriert. In 10 Fällen wurde nacheinander die Reaktion auf Priscol und Privin, in je 3 Fällen nur die Reaktion auf Priscol oder Privin geprüft. Es wurde je ein Tropfen der einpromilligen Privin- oder der zehnprozentigen Priscollösung in den Konjunktivalsack appliziert.

Dabei konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

1. *Privin.* Bei allen 12 untersuchten Patienten trat eine Verengerung der Konjunktivalgefäße auf, und zwar im Durchschnitt nach 4 Minuten (Minimalzeit: 3 Minuten, Maximalzeit: 7 Minuten). An den Hornhautgefäßen spielten sich folgende Veränderungen ab: Bei 11 Patienten trat nach durchschnittlich 4 Minuten eine körnige Strömung auf. Eine Verengerung der Hornhautgefäße konnte in allen Fällen, ob es sich um oberflächliche oder um tiefe handelte, nachgewiesen werden. Im Durch-

schnitt dauerte es 8 Minuten (Minimalzeit: 4 Minuten, Maximalzeit: 18 Minuten), bis die Wirkung eintrat. In 11 Fällen konnte beobachtet werden, wie nach durchschnittlich 12 Minuten die feinsten Capillaren blutleer wurden (Variationsbreite + 5 Minuten, — 5 Minuten). Die Privinwirkung erreichte ihr Maximum nach zirka 15 Minuten, sie hielt etwa 2 Stunden an, es trat keine reaktive Hyperämie auf. In der zeitlichen Reihenfolge trat zuerst eine Veränderung der konjunktivalen, dann der oberflächlichen und zuletzt der tiefen Hornhautgefäße ein. Das erste was gesehen werden konnte, war das Sichtbarwerden der Blutsäule (körnige Strömung), dann verengten sich die größeren Gefäße und zuletzt ließ sich in den feinsten Ästen der Hornhautgefäße beobachten, wie die körnige Strömung immer langsamer wurde, wie nur noch einzelne Blutkörperchen passieren konnten, dann war nur noch eine Plasmaströmung zu sehen (sogenanntes Leerwaschen der Capillaren), und zuletzt war die Konstriktion der Capillaren eine vollständige. In einzelnen Capillaren trat eine umschriebene Verengerung auf, peripherwärts von der die Blutsäule stagnierte.

2. *Priscol.* Von den 13 Patienten, die geprüft wurden, verspürten 6 nach der Priscolapplikation, ein leichtes Brennen. Ein eindeutiger Effekt auf die Konjunktivalgefäße, im Sinne einer Erweiterung und besseren Blutfüllung, trat bei allen Patienten auf, und zwar durchschnittlich nach 3 bis 4 Minuten (Minimalzeit 3 Minuten, Maximalzeit 6 Minuten). Mit Ausnahme eines Falles konnte eine eindeutige Erweiterung der Hornhautgefäße erzielt werden, und zwar wurden dazu im Durchschnitt 6 Minuten gebraucht. (Variationsbreite + 4 Minuten, —3 Minuten). Bei 8 von den 13 Patienten konnte eine Erweiterung der schon bestehenden und ein Sichtbarwerden neuer Capillaren gesehen werden; diese Wirkung trat nach 9 Minuten auf, mit einem Maximum von 12 Minuten und einem Minimum von 5 Minuten. Das Maximum der Wirkung des Priscols wurde nach zirka 15 Minuten erreicht, ein Effekt war noch nach 2—3 Stunden nachzuweisen. Ganz allgemein wurde zuerst die verstärkte Injektion der Konjunktivalgefäße gesehen. Etwas später erweiterten sich die neugebildeten Gefäße der Hornhaut und wurden besser mit Blut gefüllt. Anschließend konnte gesehen werden, wie in einzelnen Fällen, synchron mit dem Puls, einzelne Erytrocyten in noch nicht blutgefüllte, feinste Verzweigungen eindrangen, und wie so allmählich auch diese Äste für die Blutzirkulation durchgängig wurden. Bei 2 Patienten waren die Gefäße nur noch als dünne, doppelkonturierte, grauweiße

Stränge zu sehen. Es konnte hier eine eindeutige Füllung dieser sogenannten „obliterierten" Gefäße erreicht werden.

Bei 10 Patienten wurde einige Zeit nach der Priscol-Applikation Privin gegeben. Eine Aufhebung des Priscoleffektes wurde nach 10—15 Minuten erreicht.

Einige ausgewählte Beispiele

1. Eine 21jährige Patientin kommt wegen eines Hordeolum int. in die Poliklinik. Dabei wird als Zufallsbefund in beiden Augen eine oberflächliche, nasal gelegene Gefäßeinsprossung entdeckt. Die Gefäße sind blutleer und als grauweiße, doppelkonturierte Stränge zu sehen. Die Patientin gibt an, sie hätte vor zirka 16 Jahren eine Augenentzündung gehabt, die ärztlich nicht behandelt worden sei. Es wird Priscol in ein Auge gegeben und die Patientin spürt nach 2 Minuten ein leichtes Brennen. Nach 3 Minuten besteht eine schon deutlich verstärkte Injektion der Konjunktival-Gefäße. In den Gefäßen der Cornea kann eine Plasmaströmung beobachtet werden. Nach 7 Minuten ist in einzelnen Hornhautgefäßen immer noch eine Plasmaströmung, in andern bereits eine Blutströmung festzustellen. Nach 10 Minuten kann deutlich gesehen werden, wie zwischen der Plasmaströmung einzelne Blutkörperchen in die Capillaren der Cornea eindringen und wie diese immer weiter vordringen. Dieses Fortschreiten der korpuskulären Elemente des Blutes erfolgt rhythmisch, und zwar synchron mit dem Puls. Nach 13 Minuten ist auch in den zentralsten und feinsten Verästelungen der Hornhautgefäße eine Blutströmung zu erkennen. Dieser Befund ist nach 16 Minuten noch der gleiche, während er nach 19 Minuten eher vermindert ist.

2. Ein Patient, 46jährig, gibt an, im Alter von 6 Jahren eine Augenentzündung gehabt zu haben. Vor 3 Jahren trat ein Recidiv auf und es wurde dabei folgender Befund erhoben: Macula corneae links mit Phlyctänen und Gefäßschatten. Bei der jetzigen Untersuchung ist von der Vaskularisation noch folgendes zu finden: Oberflächliche, blutleere Gefäßschatten, die von allen Seiten, speziell aber von temporal her, einsprossen. Es wird Priscol gegeben. Nach 5 Minuten ist eine deutlich verstärkte Injektion der Gefäße der Konjunktiva zu sehen, ebenso des Randschlingennetzes. Nach 8 Minuten: Die Injektion der Konjunktiva ist verstärkt, die Blutkörperchen dringen rhythmisch nun auch gegen die zentralen Partien der Hornhaut vor, keine Plasmaströmung. Nach

13 Minuten: In den Hornhautcapillaren ist eine Blutströmung oder eine Plasmaströmung mit nur vereinzelten Blutkörperchen zu sehen; diese verläuft zentrifugal, in seltenen Fällen zentripetal. Nach 21 Minuten: Der Befund ist unverändert. Nach 25 Minuten: Die Zirkulation ist etwas verlangsamt, in den feinsten Capillaren ist nur noch eine Plasmaströmung zu sehen. Auch nach 30 Minuten sind noch die meisten Gefäße mit Blut gefüllt, mit Ausnahme von einzelnen, die nur eine verlangsamte Plasmaströmung erkennen lassen.

3. Eine weitere Patientin, 60jährig, zeigt den folgenden Befund: Macula corneae (vermutlich Tbc Genese). Die oberflächlichen Gefäße sind nur in den Randabschnitten der Hornhaut zu sehen, wo sie zum Teil leer, zum Teil blutgefüllt sind. In den zentralen, narbigen Partien sind nur hie und da in einer Aufhellungszone einzelne, blutleere Gefäßstücke zu erkennen. — Priscolapplikation. Nach 3 Minuten leichtes Brennen, verstärkte Injektion der Gefäße der Konjunktiva und des Randschlingennetzes. Nach 5 Minuten ist die Injektion der Konjunktiva noch verstärkt, in der Cornea sind nun eine Menge, sowohl oberflächlicher, als auch tiefer, blutgefüllter Gefäße zu erkennen. Eine körnige Strömung kann wegen der Trübung der Hornhaut nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Nach 14 Minuten: In den einzelnen Gefäßen sieht man, synchron mit dem Puls, ein rhythmisches Vorstoßen und dann wieder Zurückpendeln der Blutsäule. Nach 19 Minuten: Die Zahl der tiefen Gefäße, die sich mit Blut gefüllt haben, hat sich bedeutend erhöht; es kann ein Rieseln festgestellt werden. Nach 25 Minuten ist die Strömung verlangsamt und die feineren Äste zeigen zeitweise nur noch eine Plasmaströmung. Nach 31 Minuten ist die Strömung noch langsamer und das sogenannte „Leerwaschen" der Capillaren ausgeprägter zu sehen.

4. Ein 46jähriger Patient erkrankte zum erstenmal 1938 an einer Keratitis disciformis, die 1945 und anfangs 1947 rezidivierte. Am 8. Dezember 1947 ist das Rezidiv abgeklungen und es kann noch folgender Befund erhoben werden: Zentrale Macula corneae mit von allen Seiten einsprossenden oberflächlichen und speziell auch tiefen Gefäßen. Die Priscol-Applikation verursacht folgende Wirkung: Nach 4 Minuten Verstärkung der gemischten Injektion des Auges. Nach 6 Minuten sind auch die Gefäße der Hornhaut besser gefüllt und erweitert. Nach 8 Minuten: Es haben sich weitere Capillaren mit Blut gefüllt, die schon bestehenden sind erweitert. Nach 14 Minuten hat sich der Befund nicht

verändert. Nach 16 Minuten wird Privin gegeben und es kann schon 5 Minuten später eine Verengerung der Gefäße der Konjunktiva beobachtet werden, auch sieht man eine körnige Strömung in den Hornhautcapillaren. Nach 7 Minuten: Man sieht wie durch die oberflächlichen Capillaren der Hornhaut noch einzelne Blutkörperchen zu passieren vermögen. Die Pulswelle vermag immer seltener einzelne Erythrocyten durchzupressen und zuletzt ist nur noch eine Plasmaströmung zu sehen. Nach 10 Minuten: Einzelne Capillaren sind vollständig verschlossen, in andern findet sich eine Plasmaströmung, in den restlichen ist noch eine ganz langsame Strömung zu erkennen. Ein Gefäß weist eine umschriebene Einziehung auf, peripher von der eine Stase der Blutsäule eingetreten ist.

5. Am 18. September 1947 flog einem 46 Jahre alten Patienten Dachpappensand ins rechte Auge. Er trat erst am 6. November 1947 in die Klinik ein, wo folgender Status aufgenommen wurde: Geringer Blepharospasmus, starke gemischte Injektion. Das Corneaepithel ist trübe und ödematös, es findet sich ein zentrales Infiltrat. WaRneg., Senkung 4/11/75. Oberflächliche und tiefe einwuchernde Gefäße. — Eine Woche später war das zentrale Infiltrat lokalisierter. Am 15. November 1947 wucherte von hinten, von drei Uhr her, ein horizontales Gefäß vor. Am 18. November war das Infiltrat fast resorbiert, es bestand noch ein diffuses Oedem und die Vaskularisation. 21. November 1947: Von allen Seiten sprossen tiefe Gefäße ein, von denen einige die Mitte schon erreicht hatten. Am 3. Dezember 1947 war der Befund ähnlich, es konnten auch hier große, tiefe und oberflächliche Gefäße gefunden werden, die bis ins Zentrum reichten. Bei einzelnen Gefäßen beobachtete man umschriebene Einziehungen, die mit Erweiterungen abwechselten. — An diesem Tag wurden die Versuche mit Privin begonnen und es konnte dabei folgendes festgestellt werden: Nach 3 Minuten: Deutliche Abnahme der Injektion der Konjunktiva, in den oberflächlichen Gefäßen der Hornhaut tritt eine körnige Strömung auf. Nach 7 Minuten ist die körnige Strömung auch in den tiefen Gefäßen zu finden. Die Zirkulation ist zentrifugal und nur in seltenen Fällen zentripetal. Nach 9 Minuten: Einzelne feine Capillaren der Hornhaut sind nicht mehr blutgefüllt, in andern ist eine verlangsamte körnige Strömung zu sehen. Einige weisen blutleere Stellen auf, peripher von denen die Blutzirkulation aufgehoben ist. Auch in den größeren Gefäßen zentrifugale Strömungen. Nach 15 Minuten ist der Befund ähnlich. Bei einer zweiten Privin-Applikation

verstärkte sich der Effekt noch ein wenig. Diese Versuche wurden am gleichen Tage nochmals gemacht und verursachten, wie auch bei einer Wiederholung am nächsten Tage, die gleichen Veränderungen. Die Dauer der Privin-Wirkung betrug 2½ Stunden. Es trat keine reaktive Hyperämie auf.

Diskussion

a. *Über den Privin-Effekt.* Bei der angewendeten Beobachtungsweise konnte nur die Blutkörperchenströmung, nicht aber die Gefäßwand beurteilt werden. Eine Änderung der Strömungsgeschwindigkeit, die unabhängig vom Kontraktionszustand der Capillarwand erfolgen kann, vermag eine Änderung der Strömungsform und des Gefäßdurchmessers vorzutäuschen.

Wenn wir eine Verengerung des Blutkörperchenstromes feststellen, so können wir daraus nicht zwangsläufig auf eine Capillarkonstriktion Schlüsse ziehen. So verhindert ein unvollständiges Zusammenziehen der Arteriolen das Passieren der Blutkörperchen, während das Plasma noch durchgehen kann. Dieses Phänomen wird als „Leerwaschen der Capillaren" bezeichnet. Da die Gefäße der Hornhaut pathologische Neubildungen sind, können sie, nach Kreiker, alle als *Capillaren* aufgefaßt werden, ob sie nun ab- oder zuführend sind, welches auch ihr Kaliber ist. Die Arteriolen, von denen diese Capillaren gespeist werden, hat man sich also in den Randschlingennetzen der konjunktivalen beziehungsweise ziliaren Gefäßen vorzustellen. Ob der Angriffspunkt des Privins bei den neugebildeten Capillaren, oder bei den Arteriolen liegt, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Immerhin konnte bei einigen Patienten gesehen werden, wie das Blut zuerst nicht mehr durch die feinsten Verästelungen der Hornhautgefäße passieren konnte. Jede Pulswelle konnte jeweils das Blut noch etwas peripherwärts vortreiben, bis auch das nicht mehr gelang. Auch die in einzelnen Fällen beobachteten lokalen Unterbrechungen der Blutsäule, in den kleinsten Capillaren, peripher von denen eine Stase entstand, sprechen eher für eine direkte Wirkung des Privins, als für ein rein druckpassives Verhalten der Hornhautgefäße. Eine Kontraktion der Capillaren muß sich nicht unbedingt auf weite Bezirke ausdehnen, denn zwischen den einzelnen Rougetzellen konnte anatomisch keine Verbindung gefunden werden. Die Wirkung eines pharmakologischen Stoffes kann, nach Heubner, direkt auf die kontraktile Substanz, auf die Myoneuralverbindungen,

oder auf die Umgebung der kontraktilen Elemente erfolgen; sie kann aber anderseits auch eine indirekte, als primärer Axonreflex oder als echter Reflex, sein. Welcher dieser Wirkungsmechanismen nun für das Privin zutrifft, kann nach diesen Versuchen natürlich nicht beurteilt werden, obwohl die direkte Wirkung wahrscheinlicher ist. Wie wir gesehen haben, ist eines der ersten Zeichen der eintretenden Privinwirkung das Auftreten der körnigen Strömung. Es gibt nun aber Fälle, wo diese schon physiologischerweise besteht, wie das von Schleich und Köppe festgestellt wurde. Wir können mit Streiff annehmen, daß eine Widerstandserhöhung der Gefäßwände zu einer Verlangsamung des Blutstromes führt und daß, abhängig von dieser Verlangsamung, die Strömung sichtbar wird. Ähnliche Befunde wurden auch bei der Beobachtung der Hautcapillaren unter dem Mikroskop gemacht. Das Wesen der körnigen Strömung muß in einer unregelmäßigen Verteilung von Plasma und korpuskulären Elementen gesehen werden, während eigentliche peristaltische Wellen, nach Krogh, unwahrscheinlich sind. — Über die therapeutische Anwendung des Privins möchte ich nur zwei Angaben aus der Literatur hier noch einmal erwähnen: Fanta konnte durch Privin die Vascularisation der Hornhaut hemmen und dadurch die Prognose für das Sehvermögen verbessern. Bürki hingegen glaubt, daß Privin, wegen der durch es bewirkten mangelhaften Blutzufuhr zu dem pathologischen Prozeß, die Heilung ungünstig beeinflusse. Ich glaube, daß, wenn man das Privin in solchen Fällen schon therapeutisch verwenden will, man das nur bei ganz bestimmter Indikationsstellung tun darf und nur bei ganz genauer Kenntnis des pathologischen Geschehens.

b. *Über den Priscoleffekt.* Nach Meier wirkt das Priscol in erster Linie auf die Arterien und die Arteriolen, während es auf die Capillaren keinen Effekt hat. Die Capillaren der Hornhaut würden sich also rein druckpassiv verhalten. Der Priscoleffekt auf die Hornhautgefäße wäre also nur die sekundäre Folge der Erweiterung der konjunktivalen beziehungsweise der ziliaren Arteriolen und Arterien. Im Gegensatz dazu fanden Guillaumat, Hoang-Xuan-Man und J. P. Bailliart, daß Priscol spezifisch die Capillaren und kleineren Arterien beeinflußt und keine Wirkung auf die größeren Arterien hat.

Bei den vorliegenden Versuchen konnte immer zuerst eine Reaktion der Bindehautgefäße, dann der oberflächlichen und zuletzt der tiefen Gefäße der Cornea gesehen werden. Die Beobachtung, daß die sogenannten „obliterierten“ Gefäße der Hornhaut zuerst für das Plasma und

dann für einzelne Erythrozyten durchgängig wurden, bis zuletzt eine eigentliche Blutströmung auftrat, spricht für einen dem Leerwaschen umgekehrten Effekt, indem das Lumen der Arteriolen anfänglich so eng war, daß es nur Plasma durchließ, dann aber soweit geöffnet wurde, daß auch Blutkörperchen passieren konnten. Diejenigen korpuskulären Elemente nämlich, die einmal in den Hornhautgefäßen waren, konnten immer auch die feinsten Verästelungen passieren. Es wäre also wahrscheinlich, daß das Hindernis bei den Arteriolen sitzt, und daß, wenn die Barriere hier einmal geöffnet ist, die Zirkulation in den neugebildeten Gefäßen ohne weiteres vor sich geht. Die wichtigste Feststellung ist wohl die, daß es eindeutig gelungen ist, mehr als 16 Jahre alte Gefäße, die nur als grauweiße Stränge sichtbar waren, wieder durchgängig zu machen. In diesen Fällen kann also nicht von einer Obliteration der Hornhautgefäße gesprochen werden, denn diese können sich wieder mit Blut füllen unter der Wirkung des Priscols, genau gleich, wie sie bei einem Rezidiv des sie verursachenden pathologischen Prozesses wieder injiziert werden.

Über die eventuelle therapeutische Anwendung kann nur gesagt werden, daß, wie bekannt, eine Erweiterung der Capillaren immer zu einer erhöhten Permeabilität der Capillarwand führt, daß dadurch natürlich der Stoffaustausch beschleunigt wird und so der Abtransport des Schlackenmaterials und die Zufuhr von Baumaterialien und Abwehrkörpern.

G. Zusammenfassung

Bei der Spaltlampenuntersuchung der Beeinflussung der Hornhautgefäße durch Priscol und Privin bei 16 Patienten, konnte folgendes festgestellt werden:

1. Privin verursachte eine verlangsamte Strömung, was als körnige Strömung erkannt werden konnte und eine verminderte Füllung der Gefäße. Die kleinsten Verästelungen wurden zuletzt nur noch von Plasma durchflossen, es konnte dann ein vollständiger Verschluß eintreten. Zwischen oberflächlichen und tiefen Gefäßen war kein Unterschied zu beobachten. Bei einzelnen Gefäßen trat eine umschriebene Unterbrechung der Blutsäule auf, peripherwärts von der das Blut stagnierte. Es trat keine reaktive Hyperämie auf.
2. Priscol verursachte stärkere Füllung der Hornhautgefäße und das Auftreten eines Blutstromes in bisher leeren Gefäßen.

3. Durch Priscol konnten auch sogenannte obliteriete Gefäße für Blut durchgängig gemacht werden. In keinem Fall wurden Gefäße gefunden, welche sich durch Priscol nicht beeinflussen ließen.
4. Die neugebildeten Gefäße der Hornhaut verhielten sich in jeder Beziehung wie Capillaren.
5. Der Angriffspunkt des Priscols liegt bei den Arteriolen, derjenige des Privins bei den Capillaren.

Schlußwort

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. med. A. Brückner recht herzlich danken für seine Anregungen sowie seine freundliche Unterstützung zu meiner Arbeit.

Literaturverzeichnis

Augstein, Über sichtbare Blutbewegung in neugebildeten Corneagefäßen und ihre Bedeutung. Heidelberger Ber. 1902, S. 265. Zeitschr. für Augenheilk., Bd. 8, S. 316, 454.

Babel J., L'action de la Privine sur l'œil normal et pathol. Schweiz. med. Wschr. 71, S. 561 (1941).

Bailliart J-P., Contribution à l'étude des capillaires de la rétine. Diss. Paris, 44 S., 1946.

Bauereisen E., Die Kreislaufwirkung des Benzylimidazolins. Arch. exper. Path. (D) 199, S. 161 (1942).

Brückner A., Studien an Hornhautgefäßen. Arch. für Augenheilk., Bd. 62, S. 17.

Bucher K. und *Meier R.*, Zum Wirkungsmechanismus der Adrenalinumkehr. Helvet. physiol. Acta 3, C 35, 1945.

Bürki E., Die therapeutische Verwendung des Privins in der Augenheilkunde. Ophtalmologica 104, S. 244, 1942.

Cohnstein, Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd 42, S. 303.

Ebbecke A., Lokale vasomotorische Reaktionen. Zentralblatt für Physiol., Bd. 28, S. 725.

Fanta H., Beitrag zu d. Blutdruckverhältnis in d. art. centr. ret. Gräfes Arch. 147, S. 64, 1944.

Franc Hartmann, Die Wirkung des Adrenalins auf die Capillaren. American Journal of Physiology, Bd. 85, S. 91.

Fuchs, Lehrbuch der Augenheilkunde, 1945.

Glees H., Über die Wirkung eines neuen Imidazolins aufs Auge. Gräfes Arch. 147, S. 64, 1939.

Guillaumat, Hoang-Xuan-Man, J.-P. Bailliart, Premiers résultats sur la vision des injections retrobulaires de benzyl-imidazoline dans certaines affections du fond de l'œil. Presse méd. 35, 301, 1945.

Hagen W., Periodische Schwankungen im Verhalten der Blutcapillaren. Virch. Arch. f. path. Anat. u. Phys., Bd. 239, S. 504, 1922.

Koeppe, Neue Untersuchungsmethoden mit der Spaltlampe. Gräfes Arch. 94, S. 132.

Kreiker A., Entstehungsweise der Hornhautaderung mit besonderer Berücksichtigung der Anastomosenbildung. Gräfes Arch. 111, S. 156 (1925).

Krogh A., Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin, 1924 (Springer).

Meesmann, Microscopie des lebenden Auges mit der Spaltlampe. S. 60.

Meier R., Gefäßwirkung eines neuen Imidazolinderivates. Schweiz. med. Wschr. 69, S. 1271, 1939.

Ricker S. und *Regendaz P.*, Beiträge zur Kenntnis der lokalen Kreislaufstörungen. Virch. Arch. f. path. Anat. u. Phys., Bd. 231, S. 1, 1924.

Röseler W.-B., Über die Wirkung von Priscol, Dionin, Diathermie und Ultrakurzwellen auf den Querschnitt der Netzhautgefäße. Diss. Berlin 1941,

Rosen L., Emploi et indications du Priscol en ophtalmologie. Ophthalmologica 110, S. 191, 1945.

Schieck-Brückner, Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. IV, Berlin, Springer 1931

Simonelli M. und *Azzolini U.*, Ricerche cliniche sull'azione della Privina sull'occhio. Rass. ital. ottam. 11, Nr. 9/10, 1942.

Thiel R., Die Behandlung der Zirkulationsstörungen in der Retina und im Sehnerven. Klin. Mbl. Augenheilk. 109, S. 433, 1943.

Traité d'ophtalmologie, Bd. IV, S. 677, 690.

Vimtrup Bj., Beiträge zur Anatomie der Capillaren. Zeitschrift f. d. ges. Anat., Bd. 65, S. 150, 1922.

Vogt, Ergebnisse der Spaltlampenmikroskopie, I Cornea. Gräfes Arch. 106, S. 63, 1921.

Inhaltsverzeichnis

A. Allgemeines über die Anatomie der Capillaren 3
B. Allgemeines über die Physiologie der Capillaren 5
C. Die Pharmakologie der Capillaren 7
D. Die Pharmakologie von Privin und Priscol 9
E. Die Vascularisation der Hornhaut 11
F. Experimentelle Untersuchung der Reaktion der neugebildeten Hornhautgefäße auf Privin und Priscol 16
G. Zusammenfassung 23
Literaturverzeichnis 25

Lebenslauf

Am 11. Januar 1923 wurde ich in Frauenfeld geboren, wo ich die Primar- und anschließend daran die Kantonsschule besuchte. Nach erfolgter Maturität begann ich mein Medizinstudium zunächst in Genf. Nach der ersten Fachprüfung in Genf siedelte ich nach Bern über und absolvierte dort die zweite Fachprüfung. Meine klinischen Studien beendigte ich in Basel, mit Ausnahme der beiden ersten Semester, die ich noch in Bern verbrachte. Ende Oktober 1947 bestand ich nach zwölf Semestern in Basel das Staatsexamen.